

(19) HU
**MAGYAR
 NÉPKÖZTÁRSASÁG**



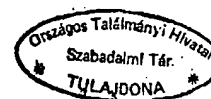
**ORSZÁGOS
 TALÁLMÁNYI
 HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
 194864 B

(22) A bejelentés napja: 85. 02. 08. (21) 1472/85
 (86) PCT/US85/00187
 (87) W085/03707
 (33) US:
 (32) 84. 02. 15.
 (31) 580 304

(51) Int. Cl4
 C 07 D 401/04
 A 61 K 31/445



(41) (42) A közzététel napja: 1986. 05. 28.
 (45) Megjelent: 1989. 07. 30.

(72) Feltaláló:
 VILLANI Frank J., Fairfield, New Jersey, US

(71) Bejelentő:
 Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey, US

(54) ELJÁRÁS 8-KLÓR-6,11-DIHDRO-11-(4-PIPERIDILIDÉN)-5H- -BENZO[5,6]CIKLOHEPTA[1,2-B]PIRIDIN ÉS SÓI ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

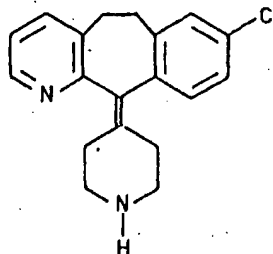
A találmány tárgya eljárás a 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin és sói előállítására.

A fenti vegyületet a találmány szerint úgy állítják elő, hogy

a) 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-etoxi-karbo-
 nil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,
 2-b]piridint dekarboxileznek; vagy

b) 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-metil-4-pi-
 peridilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]pi-
 ridint demetileznek, és a vegyületet szabad for-
 mában vagy egy sója alakjában izolálják.

A találmány szerint előállított vegyület hisz-
 tamingátló gyógyszerkészítmények előállítá-
 sára alkalmazható.



(1)

194864

2

A találmány tárgya eljárás 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin és sói előállítására.

A 3 326 924 és 4 282 233 számú US szabadalmi eljárások ismertették a 11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridineket.

A találmány az (I) képletű 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin és gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására vonatkozik.

A találmány tárgyát képezi továbbá gyógyszerkészítmények előállítása, amelyek hatóanyagként a 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokkal keverve tartalmazzák.

A találmány szerint előállított gyógyszerkészítmények emésztők allergiás reakciónak kezelésére alkalmazhatók, a fenti gyógyszerkészítményeket az emésztőknek beadva.

A találmány szerint az (I) képletű vegyület úgy állítható elő, hogy 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-etoxi-karbonil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint dekarboxilezzünk. A kiindulási vegyület a 4 282 233 számú US szabadalmi leírás szerint állítható elő.

Az (I) képletű vegyület előállítására azonban más módszerek is alkalmazhatók.

Igy például az (I) képletű vegyületet kapjuk akkor is, ha a 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint demetilezzük. A 8-klór-11-(1-metil-4-piperidilidén)-vegyület a 3 326 924 számú US szabadalmi leírásban ismertelt módon állítható elő.

A 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin gyógyszerészetileg elfogadható savakkal, így sósavval, metánszulfonsavval, kénsavval, ecetsavval, maleinsavval, fumársavval, foszforsavval és hasonlókkal sókat képezhet. A sókat úgy állítható elő, hogy a szabad bázisformát a kívánt sav elegendő mennyiségével érintkeztetve, a szokásos módon sóit képezünk. A szabad bázisformát regenerálhatjuk úgy, hogy a sóformákat bázissal kezeljük. Ehhez például híg vizes bázis-oldatokat használhatunk, ami lehet például híg vizes nátrium-hidroxid-, kálium-, karbonát-, ammónia- vagy nátrium-hidrogén-karbonát-oldat. A szabad bázisforma a megfelelő sóformáktól bizonyos fizikai tulajdonságokban, így a poláris oldószerekben való oldhatóságban némileg eltér, de a sók a szabad bázisformával a találmány céljaira máskülönbözőben egyenértékűek.

Az (I) képletű vegyület és megfelelő sói előfordulhatnak nem szolvatált, valamint szolvatált formákban, beleértve a hidrát formákat. A találmány céljaira a gyógyszerészetileg elfogadható oldószerekkel, így vízzel, etanollal és hasonlókkal képezett szolvatált formák a nem szolvatált formákkal általában egyenértékűek.

A találmány szerint a vegyületeknek gyógy-

szerkészítményekké való feldolgozásához alkalmas iners, gyógyszerészetileg elfogadható hordozók lehetnek szilárdak vagy folyékonyak. Szilárd készítmények a porok, tabletták, diszpergálható granulátumok, kapszulák, tokok és kúpok. A szilárd hordozó lehet egy vagy több anyag, ami hígítószerként is szolgál; lehetnek bennük ízesítő anyagok, az oldódást elősegítő anyagok, síkosító anyagok, szuszpendáló szerek, kötőanyagok és a tabletták szétesését elősegítő szerek, de lehet egy kapszulázó anyag is. A porokban a hordozó lehet finomeloszlású szilárd anyag, keverve a finomeloszlású hatóanyaggal. A tablettákban a hatóanyag megfelelő arányban keverve van a szükséges kötőanyagokkal rendelkező hordozóval és a kívánt alakra és méretre van préselve. A porok és tabletták előnyösen körülbelül 5-20% hatóanyagot tartalmaznak. Megfelelő szilárd hordozók a magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragantmészga, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, alacsony olvadáspontú viaszok, kakaóvaj és hasonlóak. A készítmény kifejezés magába foglalja a hatóanyag elkészítését egy kapszulázó anyaggal, mint hordozóval is, s így kapszulát előállítva, amelyben a hatóanyag (más hordozóval vagy anélkül) körül van véve a hordozóval, amely így van kapcsolatban vele. Hasonlóképpen a kapszulák is a készítmények közé tartoznak. A tabletták, porok, kapszulák mint orális beadásra alkalmas szilárd dózisformák használhatók.

Kúpok készítése céljából először megolvastunk egy alacsony olvadáspontú viaszt, így zsírsav-gliceridek keverékét vagy kakaóvaját és ebben a hatóanyagot keverés közben homogén diszpergáljuk. A megolvadt homogén keveréket ezután megfelelő méretű formákba öntjük, hagyjuk kihűlni és ezáltal megszilárdulni.

A folyékony készítmények az oldatok, szuszpenziók és emulziók. Ilyenek például a parenterális injekciókhoz alkalmas vizes vagy víz-propilén-glikolos oldatok. A folyékony készítmények előállíthatók vizes polietilén-glikol-oldatban oldva is. Orális alkalmazásra megfelelő vizes oldatokat készíthetünk úgy, hogy a hatóanyagot vízben oldjuk és megfelelő színezékekkel, ízesítőkkel, stabilizátorokkal, édesítőszerrel, oldódást elősegítő anyagokkal és sűrítőszerrel adunk hozzá kívánság szerint. Orális alkalmazásra megfelelő vizes szuszpenziókat készíthetünk úgy, hogy a finomeloszlású hatóanyagot vízben diszpergáljuk egy viszkózus anyaggal, ami lehet például természetes vagy szintetikus gumi, gyanták, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz és más jól ismert szuszpendáló szerek.

A készítmények közé tartoznak az olyan szilárd készítmények is, amelyeket rövid idővel a felhasználás előtt orális vagy parenterális beadásra alkalmas folyékony készítményekké akarunk alakítani. Ilyen folyékony alakú készítmények az oldatok, szuszpenziók és emulziók. Ezeket a speciális szilárd alakú készítménye

ket leg egyszerűbben egységdózis formájában készíthetjük el, és mint ilyeneket egyetlen folyékony dózisegység előállítására használjuk. De úgy is eljárhatunk, hogy elegendő szilárd anyagot készítsünk ahhoz, hogy a folyékony alakú végzett átalakítás után több egyedi folyékony dózist kapjunk, a folyékony alakú készítmény előre meghatározott térfogatalt fecskendővel, teáskanállal vagy más térfogatomérő eszközzel kimérve. Ha ily módon több folyékony dózist készíthetünk, akkor a folyékony dózisok fel nem használott részét — az esetleges bomlás késleltetése céljából — alacsony hőmérsékleten, például hűtőben tartjuk. A szilárd készítmények, amelyeket folyékony készítményekké akarunk alakítani, a hatóanyagot kívül tartalmazhatnak még ízesítőket, színezékeket, stabilizátorokat, puffereket, mesterséges és természetes édesítőszerket, diszpergálóanyagokat, sűrítőszerket, az oldódást elősegítő anyagokat és hasonlót. A folyékony alakú készítmények előállításához használt oldószer lehet víz, izotóniás víz, etanol, glicerin, propilén-glikol és hasonló, valamint ezek keveréke. Az alkalmazott oldószert természetesen a beadás módjának megfelelően választjuk ki, így például a nagymennyiségű etanol tartalmazó készítmények parenterális beadásra nem alkalmazhatók.

A hatóanyagot használhatjuk bőrön át ható dózisformákban is

A gyógyszerkészítményeket előnyösen egységdózis alakjában készíthetjük el. Ebben a formában a készítmény a hatóanyag megfelelő mennyiségű tartalmazó további egységdózisokra van felosztva. Az egységdózis forma lehet csomagolt készítmény, a csomag a készítmény diszkrét mennyiségű tartalmazza. Ilyenek például a csomagolt tabletták, kapszulák és porok kis üvegekben vagy flakokban. Az egységdózis forma lehet maga a kapszula, tok vagy tabletta is vagy ezeknek a csomagolt formának megfelelő számát tartalmazhatja

A hatóanyag mennyisége a készítmény egységdózisában a speciális alkalmazásnak megfelelően változhat vagy beállítható 1 mg és 1000 mg között. A készítmény kívánt esetben más terápia szereket is tartalmazhat.

Az alkalmazott dózisok a beteg szükségletétől és a kezelt állapot súlyosságától függően

változhatnak. Egy speciális helyzetben alkalmas mazandó megfelelő dózis megállapítása a szakemberre tartozik. A kezelést általában a vegyület optimális dózisánál kisebb dózissal kezdjük el. Ezután a dózist kis részekkel növeljük, amíg a körülmények között optimális hatást el nem érjük. Egyszerűség kedvéért, a teljes napi dózis kívánt esetben elosztható és a nap folyamán részletekben beadható.

A találmány szerint előállított 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin hisztaminhatást gátló tulajdonságú. A vegyület hisztaminhatást gátló tulajdonsága a szokásos farmakológiai kísérleti eljárásokkal bizonyítható. Így például a vegyületnek az a képessége, hogy egereknél csökkenti a hisztamin előidézte mancs-ödémát, a következő módszerrel mérhető.

25 30 g súlyú CF₁ him egereket szabályozott hőmérsékletű és nedvességtartalmú körülmények között, 12 órás sötétség/világosság ciklusban tartottunk. Az állatok letszés szerint ehettek és ihattak. Az egereket találmány jelölük ki a kezelendő csoportba. 1 órával a vegyülettel vagy az oldószerttel végzett kezelés után az egereket étterrel könnyedén elaltattuk. Mind egyik egér bal hátsó mancsa szolgálta kontrollként, és ebbe 25 µl izotóniás sóoldatot injektáltunk. Az egerek jobb hátsó mancsa volt a kísérleti mancs, és ebbe 13 µg hisztamin-dihidrokloridot tartalmazó 25 µl izotóniás sóoldatot injektáltunk. 30 perc múlva az egerek nyakát kicsavarva azokat leöltük, és mindegyik egér mindkét hátsó mancsát eltávolítottuk, úgy, hogy azokat a tarzális izületnél levágtuk. Mindegyik mancs súlyát feljegyeztük, és a vegyülettel kezelt és a placebo kezelt csoportok mancsai közötti súlykülönbség értékelésére a Student-féle „t” tesztet használtuk. Az ED₅₀ értékeket (az a dózis, ami a hisztaminnal előidéztet odémát 50% ban gátolja) és a 95% os megbízhatósági határokat a „Lineár Least Square Dose-Response” eljárással [Brownlee, K.A.: „Statistical Theory And Methodology In Science and Engineering”, 2nd Ed., J. Wiley and Sons, New York, 1965, pp. 346-349] határoztuk meg.

A fenti módszert használva a következő eredményeket kaptuk:

Kezelés módja	Orális dózis mg/kg	Az állatok száma	A mancs súlyának növekedése (mg) átlagban	Százalékos gátlás
Placebo	-	7	22,3	-
Találmány szerinti vegyület	0,03	8	19,9	11
	0,1	7	13,0	42
	0,3	8	6,1	73
	1,0	8	2,5	89

A találmány szerint előállított vegyületet megvizsgáltuk nyugtató hatásának megállapítására is, mivel ismeretes, hogy számos klinikai antihisztamin kedvezőtlen mellékhatásokkal rendelkezik, amennyiben álmosító és nyugtató tulajdonságú.

A találmány szerinti vegyület akut viselkedési, neurológiai és autonóm hatásait egerekben Irwin eljárásának [Irwin S., Drug Screening And Evaluation Of New Drugs In Animals, In Animal And Clinical Pharmacologic Techniques In Drug Evaluation, Nodine JM and Siegler PE (Eds),

Year Book Medical Publishers Inc., Chicago 1964, pp. 36-54] módosításával értékeltük ki. Az oldószer vagy hatóanyag orális beadása után az egerekkel (CF₁ hím egerek, 20-24 g súlyúak) megfigyeltük és kezeltük, kiértékelve a viselkedési, neurológiai és autonóm változásokat. Félgt kvantitatív eredményskálát használtunk, amelyben a normálisan jelentkező jeleket (például spontán aktivitás, elővigyázatosság, pupillaméret) 0 „normál” eredménnyel jelöltük, a +1, +2 és +3 jelzések a normálstól kissé, mérsékelten és jelentősen eltérő növekedő eredményt, míg a -1, -2 és -3 jelzések a normálstól kissé, mérsékelten és jelentősen eltérő csökkenő eredményt jelentenek. Ha egy olyan jelenség tűnik fel, amely általában nincs jelen (például görcsök, remegés), akkor ennek nagyságát 1-3 értékű skálával jelöltük. Mindegyik kezelt csoport 6 állatból állott, és a kiértékeléseket 1 órával az adagolás után végeztük. Az elhalálozásra vonatkozó további megfigyeléseket 24 órával az adagolás után végeztük el. Az előfordulás gyakoriságát úgy határoztuk meg, hogy észleltük az állatokban a fenti értékelési módszernek megfelelő 2 vagy ennél nagyobb eredményt.

8-Klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin hatással egerekben a viselkedési, neurológiai és autonóm funkciókra

Mérés	MED, mg/kg p.o. ^{a)}
Halálozás	>300
Reaktivitás	>300
Csökkent motorikus aktivitás	>300
Csökkent izomtónus	>300
Remegés/görcsök	>300
Ataxia	>300
Mydriasis	300
Ptozis	300

a) A minimális effektív dózis definíciója: a legkisebb dózis, ami mindegyik dózisonál a 6 vizsgált állat közül legalább 3-nál az Irwin szerinti 2 vagy nagyobb eredményt adja.

A találmány szerinti vegyület orális ED₅₀ dózisa a szabad formában: 0,15 mg/kg.

A fenti kísérleti eredményekből nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyület a klinikailag használatos hisztamin-gátló dózisokban lényegesen nem-nyugtató hatású.

A találmány szerinti vegyületnek és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak beadási mennyiségét és gyakoriságát az orvos állapítja meg, tekintetbe véve a beteg korát, állapotát és nagyságát, valamint a kezelendő tünetek súlyosságát. A tünetek enyhítésének eléréséhez illeikusan ajánlott dózistartomány 5-100 mg/nap két vagy négy osztott dózisban.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját a példák szemléltetik.

1. példa

8-Klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-acetát
30 ml 70%-os etilalkoholban oldott 12 g nátrium-hidroxidhoz 6 g 8-klór-6,11-dihidro-11-

-(1-etoxi-karbonil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin (előállítva a 4 282 233 számú US szabadalmi leírás szerint) adunk, és az elegyet keverés közben 24 órán át visszafolyatással forraljuk. Körülbelül az első 6-8 óra után még 30 ml 70%-os etilalkoholt adunk a reakcióelegyhez.

Ezután az oldószernek körülbelül 50%-át vákuumban ledesztilláljuk. A maradékhoz kevés jeges vizet adunk és jégceltel megszavanyítjuk, majd kloroformmal 6-8-szor extraháljuk, mivel a termék az ecetsavas oldatból mint sűrű emulzió válik ki, ami nem szűrhető. A kloroformos extraktumokat kis térfogatra besűrítjük, és a terméket hexánnal kicsapjuk. A nyers-termék olvadáspontja 197-200°C. Ezt benzol-hexán keverékből átkristályosítjuk, az így kapott termék olvadáspontja 199-200°C. A ki-termelés 4,0-4,5 g.

2. példa

8-Klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin

Az 1. példa szerint előállított acetátot minimális mennyiségű vízben feloldjuk, és az oldatot hígított vizes kálium-karbonát-oldattal meg-lúgosítjuk. Rózsaszín olaj válik ki. A szerves anyagot kloroformmal extraháljuk, vízzel mosuk, és az oldószerrel eltávolítjuk. A maradékot hexánnal eldörzsöljük, aktívszénrel színtelenítjük és nagy térfogatú hexánból átkristályosítjuk. Az így kapott termék olvadáspontja 151-152°C.

3. példa

8-Klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin

A. 8-Klór-6,11-dihidro-11-(1-clano-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin

16,2 g (0,05 M) 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin (előállítva a 3 326 924 számú US szabadalmi leírás szerint) 300 ml száraz benzolban feloldunk. Ehhez az oldathoz nitrogénatmoszférában lassan 75 ml benzolban oldott 6,4 g bróm-clanidot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten éjszakán át (kb. 20 órán át) keverjük, ezután az oldatot megsűrítjük, a szűrletet vákuumban kis térfogatra koncentrálnuk, és a maradékhoz petrolétert vagy hexánt adunk, amíg a kicsapódás teljesen végbemegy. A terméket kiszűrjük és etanol-víz keverékből átkristályosítjuk. Így 15 g (89%) anyagot kapunk, olvadáspontja 140-142°C.

Elemanalízis a C₂₀H₁₈N₃Cl képletre:

számított: C=71,53, H=5,40, N=12,51 %

talált: C=71,73, H=5,43, N=12,27 %

B. 8-Klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin

Az A. rész szerint előállított 14 g N-clano-vegyület 60 ml lőmény sósavval, 600 ml jégceltel és 400 ml vízzel készített oldattal keverés közben 20 órán át visszafolyatással meg-ligítjük. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízben feloldjuk és ammónium-hidroxiddal semlegesítjük. Az anyagot néhány-szor kloroformmal extraháljuk, a kloroformos

19:864

7

extraktumokat vízzel mossuk, szárazra pároljuk, és a maradékot petroléterrel vagy hexánnal eldörzsöljük. Így 11,5 g (93%) terméket kapunk, olvadáspontja 149–151°C. A terméket hexánból átkristályosítjuk, így olvadáspontja 150–151°C.

Elemenálízis a $C_{19}H_{19}N_2Cl$ képletre számított: C=73,42, H=6,16, N=9,01 %, talált: C=73,19, H=6,14, N=8,91 %.

Az alábbi készítmények a hatóanyag szerinti vegyület néhány dózisformáját szemléltetik. A „hatóanyag” kifejezés mindegyik készítményben a 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin vegyületet vagy ennek egy gyógyszerészileg elfogadható sóját vagy szolvátját jelenti.

A. példa

Tabletták		
Komponensek	mg/tabletta	mg/tabletta
Hatóanyag	100	500
Laktóz, USP	122	113
Gabonakeményítő, élekezési min. 10%-os paszta, desztillált vízben	30	40
Gabonakeményítő, élekezési	45	40
Magnézium-sztearát	3	7
Összesen:	300	700

Előállítási eljárás: a hatóanyagot és a laktózt megfelelő mixerben 10–15 percig keverjük. A keveréket a keményítőpasztával granuláljuk. A nedves granulátumot durva szitán (például 0,6 cm) átnyomjuk ha szükséges. A nedves granulátumot megszáritjuk, ha szükséges, a szárított granulátumot megszittaljuk, összekeverjük a gabonakeményítővel és 10–15 percig keverjük. Ezután a keverékhez adjuk a magnézium-sztearátot és 1–3 percig keverjük. A keverékből megfelelő tablettázógépen szükséges méretű és súlyú tablettákat préselünk.

B. példa

Kapszulák		
Komponensek	mg/kapszula	mg/kapszula
Hatóanyag	100	500
Laktóz, USP	106	123
Gabonakeményítő, élekezési	40	70
Magnézium-sztearát (NF)	4	7
Összesen:	250	700

Előállítási eljárás: a hatóanyagot, a laktózt és a keményítőt megfelelő keverőben 10–15 percig keverjük. A keverékhez adjuk a magnézium-sztearátot és 1–3 percig keverjük. A keveréket erre a célra szolgáló kapszulázó gépen megfelelő kétrészes kemény zselatinkapszulákba töltjük.

8

C. példa

Parenterális készítmény		
Komponens	mg/100 ml	mg/500 ml
A hatóanyag		
steril pora	100	500

Az oldat elkészítéséhez steril port, injekcióhoz alkalmas vizet vagy bakteriosztatikus, injekcióhoz alkalmas vizet adunk.

D. példa

Injektálható készítmény		
Komponensek	mg/100 ml	mg/500 ml
Hatóanyag	100	500
Mell p-hidroxibenzoát	1,8	1,8
Propil p-hidroxibenzoát	0,2	0,2
Nátrium-hidrogén-szulfát	3,2	3,2
EDTA-Na ₂	0,1	0,1
Nátrium-szulfát	2,6	2,6
Víz, injekciós célra		
szükség szerint	1,0 ml-re	1,0 ml-re

Előállítási eljárás

1. A benzoészterek 65–70°C-on feloldjuk az injekciós célra szolgáló víz végső térfogatának 85%-ában.

2. Az oldatot lehűtjük 25–35°C-ra, hozzáadjuk és feloldjuk benne a nátrium-hidrogén-szulfátot, az etiléndiamin-tetraecetsav-dinátriumsót és a nátrium-szulfátot.

3. Az oldathoz adjuk és feloldjuk benne a hatóanyagot.

4. Injekciós célra szolgáló víz hozzáadásával az oldatot a végső térfogatra feltöltjük.

5. Az oldatot 0,22-es membránon megszűrjük és megfelelő flakba (ampullákba) töltjük.

6. Végül az egységeket autoklavban sterilizáljuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin és gyógyszerészileg elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-etoxi-karbonil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint dekarbetoilezünk; vagy

b) 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint demetilezünk,

és a vegyületet szabad formában vagy egy sója formájában izoláljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve* hogy a vegyületet acetát alakjában állítjuk elő

3. Eljárás az (I) képletű vegyületet vagy valamely sóját hatóanyagként tartalmazó, hisztaminhatást gátló gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti előállított hatóanyagot a gyógyszerkész-

194864

9

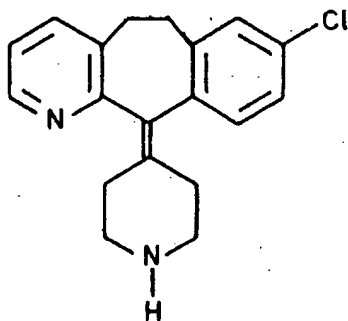
10

szítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő-
ós vagy egyéb segédanyaggal együtt készit-
jük el.

4. A 3. Igénypont szerinti eljárás, *azzal jel-
lemelve, hogy a gyógyszerkészítményeket
egységdózis alakjában állítjuk elő*

1 lap rajz, 1 képlet

Int. Cl. C.07 D 401/04, A 61 K 31/445



(1)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 5357. Nyomdaipari vállalat, Ungvár